

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 06 April 2000 (06.04.00) | |
| International application No. PCT/EP99/06280 | Applicant's or agent's file reference |
| International filing date (day/month/year) 26 August 1999 (26.08.99) | Priority date (day/month/year) 27 August 1998 (27.08.98) |
| Applicant SIMON, Jan et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

03 March 2000 (03.03.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer C. Villet Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts | WEITERES VORGEHEN | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) |
| PCT/EP 99/06280 | 26/08/1999 | 27/08/1998 |
| Anmelder | | |
| UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP99/06280 | International filing date (<i>day/month/year</i>) 26 August 1999 (26.08.99) | Priority date (<i>day/month/year</i>) 27 August 1998 (27.08.98) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/00, 39/385, 39/39, 31/728, C12N 5/00, 5/06, 5/02 | | |
| Applicant UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG | | |

| | |
|--|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.</p> | |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> | |

| | |
|--|---|
| Date of submission of the demand 03 March 2000 (03.03.00) | Date of completion of this report 23 October 2000 (23.10.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/06280

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-32, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-24, filed with the letter of 10 October 2000 (10.10.2000),
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/06280

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-24 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-24 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-24 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

The five search report citations are designated in the present report as documents D1-D4 and D6, and their numbering corresponds to the order in which they are cited in the international search report.

The use of hyaluronic acid as a therapeutic agent (e.g. in cancer therapy) and as an auxiliary agent (for stimulating the immune system) is known in the prior art (see e.g. D1 and D6). Moreover, the prior art documents D2, D3 and D4 describe "systems" containing hyaluronic acid in combination with an (optionally bonded) antigen. Also known are methods for enriching dendritic cells using hyaluronic acids (see e.g. D1).

However, none of those documents suggests that low-molecular hyaluronic acid fragments (which may be optionally modified) comprising 1-50 basic units of UDP-Glc-NAC (corresponding according to the applicant to a molecular weight of approximately 10,000 Da) are particularly suitable for inducing the ripening of dendritic cells, unlike the hyaluronic acids with medium or high molecular weight (approximately 150,000 to 800,000 Da) described in the prior art, and can therefore show unexpected advantages when used as vaccines or for enriching dendritic cells.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/06280

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents D1-D4 and D6 and does not indicate the relevant prior art disclosed therein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

P 99/06280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K39/00 A61K39/385 A61K39/39 A61K31/728 C12N5/00
C12N5/06 C12N5/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | WO 97 33592 A (HYAL PHARMA CORP ; PILARSKI LINDA MAY (CA)) 18 September 1997 (1997-09-18) the whole document | 1-33 |
| X | --- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 05, 30 May 1997 (1997-05-30) & JP 09 012600 A (SHISEIDO CO LTD), 14 January 1997 (1997-01-14) abstract --- -/- | 1-5, 18-33 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2000

Date of making of the international search report

10.03.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller-Thomalla, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/EP 99/06280

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No |
|----------|---|----------------------|
| X | <p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199749 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A35, AN 1997-529925 XP002132159 & JP 09 229930 A (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD), 5 September 1997 (1997-09-05) abstract</p> | 19-33 |
| X | <p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 162 (P-859), 19 April 1989 (1989-04-19) & JP 64 000469 A (CHUGAI PHARMACEUT CO LTD), 5 January 1989 (1989-01-05) abstract</p> | 19-33 |
| Y | <p>NOBLE, PAUL W. ET AL: "Induction of inflammatory gene expression by low - molecular -weight hyaluronan fragments in macrophages" WENNER-GREN INT. SER. (1998), 72(CHEMISTRY, BIOLOGY AND MEDICAL APPLICATIONS OF HYALURONAN AND ITS DERIVATIVES), 219-225 , XP000881023 page 219, line 1 -page 224, last paragraph</p> | 1-5, 18-33 |
| Y | <p>US 4 725 585 A (WENGE PER S W ET AL) 16 February 1988 (1988-02-16) claims 1-12</p> | 1-5, 18-33 |
| Y | <p>WO 97 12633 A (IMMUNEX CORP) 10 April 1997 (1997-04-10) page 1, line 1 -page 12, line 25; claims 1-19</p> | 1-5, 18-33 |
| Y | <p>DE 44 12 794 A (KLINIKUM DER ALBERT LUDWIGS UN) 14 December 1995 (1995-12-14) column 2, line 41 -column 4, line 35</p> | 6-17 |
| Y | <p>WO 98 13382 A (LUCAS KAREN ;WU LI (AU); AMRAD OPERATIONS PTY LTD (AU); SHORTMAN K) 2 April 1998 (1998-04-02) page 1, line 1 -page 14, line 17; claims 1-38</p> | 6-17 |
| | -/-- | |

Internal Application No

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

3

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 21 SEP 2000

WIPO PCT

| | | |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts --- | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06280 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/1999 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 27/08/1998 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K39/00 | | |
| Anmelder UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG et al. | | |



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|---|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 03/03/2000 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.09.2000 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Muller-Thomalla, K Tel. Nr. +31 70 340 4230  |

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06280

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-32 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-33 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06280

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

☐ erfüllt ist

☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

☒ alle Teile.

☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 6-14,18.25 |
| | Nein: Ansprüche | 1-5,15-17,19-24,26-33 |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | |
| | Nein: Ansprüche | 1-33 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-33 |
| | Nein: Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

zu Punkt IV

Die folgenden Erfindungen I und II hängen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

Erfindung I

~~Ansprüche 1-5,18-33~~

Verwendung von niedermolekularen Hyaluronsäurefragmenten zur Herstellung eines Impfstoffes, sowie ein Impfstoff oder "System" enthaltend ein niedermolekulares Hyaluronsäurefragment in Kombination mit einem Antigen oder Peptid.

Hier sei erwähnt, daß die Ansprüche 1-5 und 18 dahingehend interpretiert werden, daß die beanspruchte Verwendung zu einem Endprodukt führt in dem auch niedermolekulare Hyaluronsäurefragmente enthalten sind.

Erfindung II

Ansprüche 6-17

Verfahren zur Anreicherung von dendritischen Zellen bei Zugabe von Hyaluronsäurefragmenten zum Zellkultivationsmedium, sowie durch dieses Verfahren angereicherte dendritische Zellen und deren Verwendung zur Herstellung eines Impfstoffs.

Ein wesentliches Merkmal zur Ausführung von Erfindung II, und zwar dendritische Zellen, ist nicht in Erfindung I enthalten. Umgekehrt ist das wesentliche Merkmal von Erfindung I, niedermolekulare Hyaluronsäurefragmente, nicht in allen unabhängigen Ansprüchen von Erfindung II enthalten (siehe insbesondere Ansprüche 15-17). Somit sind die Erfordernisse der Einheitlichkeit gemäß PCT, daß alle Ansprüche alle wesentlichen Merkmale teilen müssen, nicht erfüllt. Hier sei erwähnt, daß die implizite Wirkung von Hyaluronsäurefragmenten auf dendritische Zellen nicht als ein klar definiertes Merkmal angesehen werden kann, welches eine Einheitlichkeit im Sinne des PCT herstellen könnte.

Die genannte Wirkung ist zum einen nicht als technisches Merkmal in Erfindung I enthalten, und zum anderen als funktionelles Merkmal eines Produkts als solches nicht klar definierbar im Sinne von Artikel 6 PCT.

zu Punkt V

1. Von den 12 im Recherchenbericht zitierten Dokumente werden im vorliegenden Bericht Dokumente D1 bis D9 genannt, wobei die fortlaufende Numerierung der Reihenfolge der im Recherchenbericht zitierten Dokumente entspricht. Siehe insbesondere die im Recherchenbericht als relevant hervorgehobenen Passagen.

2. ERFINDUNG I

NEUHEIT

- 2.1 Die Verwendung von Hyaluronsäure als Therapeutikum (z.B. bei der Behandlung von Krebs) und als Adjuvans (für die Stimulierung des Immunsystems) ist im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. D1, D6). Der Gegenstand der Ansprüche 1-5 (zu Anspruch 5, siehe Punkt 8 in diesem Bescheid) wäre somit im Lichte der Dokumente D1 und D6 nicht neu.
- 2.2 Im Stand der Technik D2, D3 und D4 werden "Systeme" beschrieben welche Hyaluronsäurefragmente in Kombination mit einem (gebundenen) Antigen enthalten. Die in diesen Dokumenten beschriebenen Produkte beziehen sich zwar nicht auf ein Impfstoff, sind aber als solche als Produkt einsetzbar. Somit wären die Verwendungsansprüche gemäß Ansprüchen 1-5, 18 und 25 gegenüber D2-D4 neu, wohin hingegen letztere Dokumente jedoch die Produktansprüche 19-24 und 26-33 neuheitschädlich vorwegnehmen. Hier sei erwähnt, daß die funktionellen Merkmale (siehe z.B. Anspruch 23) die sich auf eine mögliche Verwendung des Produkts beziehen, nicht als einschränkendes Merkmal im Sinne von Artikel 33(2) PCT angesehen werden können. Die angegebene Verwendung wird lediglich als **mögliche** Verwendung angesehen.

ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT

- 2.3 In Verwendungsanspruch 18 befindet sich im Impfstoff neben der Hyaluronsäure noch zusätzlich ein Antigen. Diese Ausführungsmöglichkeit scheint zwar als solches nicht in D1 und/oder D6 offenbart zu sein, ist jedoch aus diesen Dokumenten (siehe auch D4) ohne erfinderisches Zutun ableitbar zu sein. Da die immunstimulatorische Eigenschaft von Hyaluronsäure bekannt ist, scheint es naheliegend zu sein ein Impfstoff herzustellen der zusätzlich ein Antigen enthält. Somit wäre der Gegenstand des Anspruchs 18 nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.
- 2.4 Der abhängige Anspruch 25 enthält keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den er sich bezieht, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen.

3. ERFINDUNG II

NEUHEIT

- 3.1 Verfahren zur Anreicherung von dendritischen Zellen bei Verwendung von Hyaluronsäure sind im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. D1). Im unabhängigen Anspruch 6, werden insbesondere CD14 Zellen angereichert wobei Zytokine GM-CSF und IL-4 und Hyaluronsäure zugegeben wird. Ein solches Verfahren ist im einzelnen nicht in D1 beschrieben, womit Ansprüche 6-14 folglich neu wären.
- 3.2 In Ansprüchen 15-17, hingegen, werden angereicherte dendritische Zellen sowie deren Verwendung beansprucht. Da die beanspruchten dendritische Zellen nicht durch konkrete technische Merkmale definiert sind, sind sie als solche nicht von denen im Stand der Technik zu unterscheiden (siehe D7-D9) und wären somit nicht neu. Der gleiche Einwand gilt für deren Verwendung als Impfstoffe. Der Gegenstand der Ansprüche 15 bis 17 ist somit nicht neu.

ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT

- 3.3 Im Lichte der zitierten Dokumente D1 und/oder D7-D9 scheint das Verfahren gemäß Ansprüchen 6-14 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen.

Da die stimulatorische Wirkung von Hyaluronsäure und GM-CSF und IL-4 auf dendritische Zellen gut bekannt ist, scheint die Wahl dieser spezifischen Kombination zu keiner unerwarteten Wirkung zu führen. Dasselbe Argument gilt für die spezifische Wahl von CD14 Zellen die ebenfalls gut bekannt sind.

zu Punkt VII

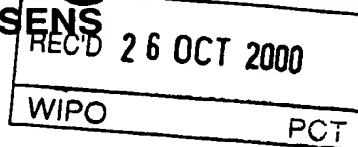
Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D9 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

zu Punkt VIII

1. Anspruch 5 ist nicht klar (Artikel 6 PCT), insofern er ein Verfahrensschritt enthält, der sich nicht auf die eigentliche Herstellung des Impfstoffes gemäß Anspruch 1 bezieht, sondern auf ein Anreicherungsverfahren von dendritischen Zellen, die ihrerseits dann wieder zur Herstellung eines Impfstoffes verwendet werden. Wie unter Punkt IV erwähnt, wird der resultierende Impfstoff gemäß Anspruch 1 dahingehend interpretiert, daß er auch Hyaluronsäurefragmente enthält. Hier sei darauf hingewiesen, daß wenn dies nicht der Fall wäre, die Produktansprüche gemäß Ansprüchen 18-33 nicht mehr einheitlich mit Anspruch 1 (und abhängigen Ansprüchen) verbunden wären.
2. Ansprüche 26 bis 31 sind nicht klar (Artikel 6 PCT), da nicht eindeutig hervorgeht um welche Kategorie (Produkt/Methode) von Anspruch es sich handelt.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|--|---|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts --- | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06280 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/1999 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27/08/1998 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K39/00 | | |
| Anmelder UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG et al. | | |

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragt Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.



☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

**CORRECTED
VERSION**

| | |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 03/03/2000 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.10.2000 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Muller-Thomalla, K Tel. Nr. +31 70 340 4230  |

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06280

I. Grundlag des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-32 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-24 mit Telefax vom 10/10/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | |
|--------------------------------|--------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-24 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche 1-24 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche 1-24 |
| | Nein: Ansprüche |

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

zu Punkt V

Die im Recherchenbericht zitierten fünf Dokumente werden im vorliegenden Bericht als Dokumente D1 bis D4 und D6 genannt, wobei die fortlaufende Numerierung der Reihenfolge der im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente entspricht.

Die Verwendung von Hyaluronsäure als Therapeutikum (z.B. bei der Behandlung von Krebs) und als Adjuvans (für die Stimulierung des Immunsystems) ist im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. D1, D6). Weiterhin werden im Stand der Technik D2, D3 und D4 "Systeme" beschrieben welche Hyaluronsäure in Kombination mit einem (gegebenenfalls gebundenen) Antigen enthalten. Ebenfalls bekannt sind Verfahren zur Anreicherung von dendritischen Zellen bei Verwendung von Hyaluronsäure (siehe z.B. D1).

Aus keinem dieser Dokumente geht jedoch hervor, daß niedermolekulare Hyaluronsäurefragmente (die gegebenenfalls modifiziert sein können) umfassend 1-50 Grundeinheiten von UDP-Glc-NAC (laut Anmelderin einem Molekulargewicht von ca 10.000 Da entsprechend) im Gegensatz zu den im Stand der Technik beschriebenen Hyaluronsäuren mit mittlerem oder hohem Molekulargewicht (ca 150.000 bis 800.000 Da) besonders geeignet sind, um die Ausreifung von dendritischen Zellen zu induzieren, und somit bei einer Verwendung als Impfstoff oder bei der Anreicherung von dendritischen Zellen unerwartete Vorteile aufweisen können.

zu Punkt VII

~~Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D4 und D6 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.~~

Patentansprüche

- 1) Verwendung von gegebenenfalls geeignet modifizierten niedermolekularen Hyaluronsäurefragmenten, die aus 1 bis 50 Grundeinheiten oder UDP- β -D-N-Acetylglucosamin bestehen, zur Herstellung eines Impfstoffes.
- 2) Verwendung nach Anspruch 1, bei der der Impfstoff zur Behandlung von Krebserkrankungen einsetzbar ist.
- 3) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die niedermolekularen Hyaluronsäurefragmente, die gegebenenfalls geeignet chemisch modifiziert sein können, zur Anreicherung von dendritischen Zellen dienen, die dann als Impfstoff eingesetzt werden.
- 4) Verfahren zur Anreicherung von dendritischen Zellen, das folgende Schritte umfaßt:
 - a) aus Blut werden mononucleäre Zellen gewonnen,
 - b) Zellen, die den Oberflächenmarker CD14 aufweisen, werden angereichert,
 - c) die den Oberflächenmarker CD14 aufweisenden Zellen werden in einem Medium kultiviert, das die Zytokine GM-CSF und IL-4 beinhaltet, und
 - d) die in Schritt c) erhaltenen Zellen werden mit gegebenenfalls geeignet modifizierten Hyaluronsäurefragmenten, die 1 bis 50 Grundbausteine der Hyaluronsäure aufweisen, kultiviert, um die irreversible Ausreifung der Zellen zu dendritischen Zellen zu veranlassen, wobei der Grundbaustein ein Aminodisaccharid

aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin in β 1-3-glycosidischer Bindung ist.

5) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mononucleären Zellen aus Blut mit Hilfe eines Dichtegradienten, insbesondere eines Ficoll-Dichtegradienten aus einem Leukozytenkonzentrat gewonnen werden.

6) Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die den Oberflächenmarker CD14 aufweisenden Zellen mit Hilfe wenigstens eines gegen den Oberflächenmarker CD14 gerichteten Antikörper angereichert werden.

7) Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die den Oberflächenmarker CD14 aufweisenden Zellen in einem Medium kultiviert werden, das GM-CSF in einer Konzentration von 5000 bis 10000 U/ml und IL-4 in einer Konzentration von 100 bis 1000 U/ml aufweist.

8) Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Hyaluronsäurefragmente jeweils 1 bis 10 Aminodisaccharide aufweisen.

9) Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die den Oberflächenmarker CD14 aufweisenden Zellen zwischen 72 Stunden und 7 Tagen in einem Medium kultiviert werden, das GM-CSF und IL-4 enthält.

10) Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen in Schritt d) für wenigstens 48 Stunden mit Hyaluronsäurefragmenten kultiviert werden.

11) Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß chemisch modifizierte Hyaluronsäurefragmente eingesetzt werden.

12) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Impfstoff niedermolekulare Hyaluronsäurefragmente, die gegebenenfalls geeignet chemisch modifiziert sein können und ein Antigen oder Peptid, gegebenenfalls mit einem Trägersystem, enthält.

13) Impfstoff enthaltend ein Antigen oder Peptid, gegebenenfalls mit einem Trägersystem, und als Adjuvans ein gegebenenfalls geeignet chemisch modifiziertes niedermolekulares Hyaluronsäurefragment, das aus 1 bis 50 Grundeinheiten besteht, wobei die Grundeinheit ein Aminodisaccharid aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin in β 1-3-glycosidischer Bindung ist.

14) Impfstoff nach Anspruch 13, wobei der Impfstoff für die subkutane, intrakutane oder intravenöse Verabreichung hergerichtet ist.

15) Impfstoff nach Anspruch 13 oder 14, wobei der Impfstoff aus einer Formulierung besteht, die das Antigen oder Peptid, gegebenenfalls mit einem Trägersystem und das niedermolekulare Hyaluronsäurefragment, das gegebenenfalls geeignet modifiziert sein kann, enthält.

16) Impfstoff nach Anspruch 13 oder 14, wobei der Impfstoff zwei getrennte Formulierungen umfaßt, wobei eine Formulierung das Antigen oder Peptid, gegebenenfalls mit einem Trägersystem, enthält und die andere Formulierung das niedermolekulare Hyaluronsäurefragment, das gegebenenfalls geeignet modifiziert sein kann, enthält.

17) Impfstoff nach einem der Ansprüche 13 bis 16 zur Verwendung bei der Behandlung von Krebserkrankungen.

18) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Impfstoff ein gegebenenfalls geeignet modifiziertes niedermolekulares Hyaluronsäurefragment umfaßt, das an ein Peptid oder Antigen gekoppelt ist.

19) Impfstoff enthaltend als Adjuvans ein gegebenenfalls geeignet modifiziertes niedermolekulares Hyaluronsäurefragment, das 1 bis 50 Grundbausteine oder UDP- β -D-N-Acetylglucosamin umfaßt, gekoppelt mit einem Antigen oder Peptid, wobei der Grundbaustein ein Aminodisaccharid aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin in β 1-3-glycosidischer Bindung ist.

20) Impfstoff nach Anspruch 19, bei dem das niedermolekulare Hyaluronsäurefragment, das gegebenenfalls geeignet modifiziert sein kann, chemisch gebunden an das Antigen oder Peptid vorliegt.

21) Impfstoff nach Anspruch 19, bei dem das niedermolekulare Hyaluronsäurefragment, das gegebenenfalls geeignet modifiziert sein kann und das Peptid oder Antigen als separate Moleküle in einer Mikrosphäre vorliegen.

22) Impfstoff nach einem der Ansprüche 19 bis 21, bei dem das Antigen oder Peptid mit einem Trägersystem vorliegt.

23) Impfstoff nach einem der Ansprüche 19 bis 22 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

24) Verwendung von gegebenenfalls geeignet modifizierten niedermolekularen Hyaluronsäurefragmenten, die 1 bis 50 Grundeinheiten oder UDP- β -D-N-Acetylglucosamin umfassen, zur Ausreifung dendritischer Zellen.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht rechtfertigbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-5,18-33

Verwendung von niedermolekularen Hyaluronsäurefragmenten zur Herstellung eines Impfstoffes, sowie ein Impfstoff oder "System" enthaltend ein niedermolekulares Hyaluronsäurefragment in Kombination mit einem Antigen or Peptid.

Hier sei erwähnt, dass die Ansprüche 1-5 und 18 dahingehend interpretiert werden, dass die Verwendung gemäss Ansprüchen 1-5 zu einem Endprodukt führt in dem auch niedermolekulare Hyaluronsäurefragmente enthalten sind.

2. Ansprüche: 6-17

Verfahren zur Anreicherung von dendritischen Zellen bei Zugabe von Hyaluronsäurefragmenten zum Zellkultivationsmedium, sowie durch dieses Verfahren angereicherte dendritische Zellen und deren Verwendung zur Herstellung eines Impfstoffs.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K39/00 A61K39/385 A61K39/39 A61K31/728 C12N5/00
C12N5/06 C12N5/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|--|--------------------|
| X | WO 97 33592 A (HYAL PHARMA CORP ; PILARSKI LINDA MAY (CA)) 18. September 1997 (1997-09-18) das ganze Dokument | 1-33 |
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 05, 30. Mai 1997 (1997-05-30) & JP 09 012600 A (SHISEIDO CO LTD), 14. Januar 1997 (1997-01-14) Zusammenfassung | 1-5, 18-33 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. März 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7.0.03.00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller-Thomalla, K

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
| X | <p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199749 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A35, AN 1997-529925 XP002132159 & JP 09 229930 A (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD), 5. September 1997 (1997-09-05) Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 19-33 |
| X | <p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 162 (P-859), 19. April 1989 (1989-04-19) & JP 64 000469 A (CHUGAI PHARMACEUT CO LTD), 5. Januar 1989 (1989-01-05) Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 19-33 |
| Y | <p>NOBLE, PAUL W. ET AL: "Induction of inflammatory gene expression by low - molecular -weight hyaluronan fragments in macrophages" WENNER-GREN INT. SER. (1998), 72(CHEMISTRY, BIOLOGY AND MEDICAL APPLICATIONS OF HYALURONAN AND ITS DERIVATIVES), 219-225 , XP000881023 Seite 219, Zeile 1 -Seite 224, letzter Absatz</p> <p>---</p> | 1-5, 18-33 |
| Y | <p>US 4 725 585 A (WENGE PER S W ET AL) 16. Februar 1988 (1988-02-16) Ansprüche 1-12</p> <p>---</p> | 1-5, 18-33 |
| Y | <p>WO 97 12633 A (IMMUNEX CORP) 10. April 1997 (1997-04-10) Seite 1, Zeile 1 -Seite 12, Zeile 25; Ansprüche 1-19</p> <p>---</p> | 1-5, 18-33 |
| Y | <p>DE 44 12 794 A (KLINIKUM DER ALBERT LUDWIGS UN) 14. Dezember 1995 (1995-12-14) Spalte 2, Zeile 41 -Spalte 4, Zeile 35</p> <p>---</p> | 6-17 |
| Y | <p>WO 98 13382 A (LUCAS KAREN ;WU LI (AU); AMRAD OPERATIONS PTY LTD (AU); SHORTMAN K) 2. April 1998 (1998-04-02) Seite 1, Zeile 1 -Seite 14, Zeile 17; Ansprüche 1-38</p> <p>---</p> | 6-17 |
| | <p>---</p> <p>-/--</p> | |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P,X | <p>TERMEER, C. C. (1) ET AL: "Dendritic cell (DC) maturation by small fragments of hyaluronan (HA) involves a highly specific Nf-01kappaB and TNF01alpha-dependent pathway."</p> <p>JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, (APRIL, 1999) VOL. 112, NO. 4, PP. 579.</p> <p>MEETING INFO.: 60TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR INVESTIGATIVE DERMATOLOGY CHICAGO, ILLINOIS, USA MAY 5-9, 1999 , XP000872674</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 6-17 |
| P,X | <p>DE 198 02 540 C (KLINIKUM DER ALBERT LUDWIGS-UN) 19. November 1998 (1998-11-19)</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>---</p> | 6-17 |
| A | <p>HAEGEL-KRONENBERGER H ET AL: "Regulation of CD44 isoform expression and CD44-mediated signaling in human dendritic cells."</p> <p>ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, (1997) 417 83-90. , XP002081984</p> <p>-----</p> | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 99/06280

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO 9733592 A | 18-09-1997 | CA 2173272 A AU 2088897 A EP 0914133 A | 03-10-1997 01-10-1997 12-05-1999 |
| JP 09012600 A | 14-01-1997 | NONE | |
| JP 9229930 A | 05-09-1997 | NONE | |
| JP 64000469 A | 05-01-1989 | JP 2073041 C JP 6041952 B CA 1319593 A DE 3864710 A DK 111888 A EP 0283779 A FI 880937 A,B, NO 173355 C US 5019498 A | 25-07-1996 01-06-1994 29-06-1993 17-10-1991 04-09-1988 28-09-1988 04-09-1988 01-12-1993 28-05-1991 |
| US 4725585 A | 16-02-1988 | NONE | |
| WO 9712633 A | 10-04-1997 | AU 697539 B AU 7392296 A BR 9610802 A CA 2232865 A CN 1229359 A CZ 9800977 A EP 0871487 A JP 11513389 T LV 12085 A LV 12085 B NO 981374 A PL 325964 A SI 9620116 A SK 40898 A | 08-10-1998 28-04-1997 13-07-1999 10-04-1997 22-09-1999 17-02-1999 21-10-1998 16-11-1999 20-07-1998 20-09-1998 03-06-1998 17-08-1998 31-08-1999 13-04-1999 |
| DE 4412794 A | 14-12-1995 | AU 688897 B AU 2302495 A CA 2187770 A WO 9528479 A EP 0755439 A JP 9511903 T US 5866115 A | 19-03-1998 10-11-1995 26-10-1995 26-10-1995 29-01-1997 02-12-1997 02-02-1999 |
| WO 9813382 A | 02-04-1998 | AU 4371197 A | 17-04-1998 |
| DE 19802540 C | 19-11-1998 | NONE | |